

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM  
GEBIET DES PATENTWESENS

PCT

REC'D 25 JAN 2002

WIPO PCT

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

(Artikel 36 und Regel 70 PCT)

T14

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts  6788PCT	<b>WEITERES VORGEHEN</b>	siehe Mitteilung über die Übersendung des internationalen vorläufigen Prüfungsberichts (Formblatt PCT/IPEA/416)
Internationales Aktenzeichen  PCT/CH00/00409	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr)  27/07/2000	Prioritätsdatum (Tag/Monat/Tag)  12/10/1999
Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK  A61K31/505		
Anmelder  LAREIDA, Jürg		

1. Dieser internationale vorläufige Prüfungsbericht wurde von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 36 übermittelt.
2. Dieser BERICHT umfaßt insgesamt 6 Blätter einschließlich dieses Deckblatts.
  - Außerdem liegen dem Bericht ANLAGEN bei; dabei handelt es sich um Blätter mit Beschreibungen, Ansprüchen und/oder Zeichnungen, die geändert wurden und diesem Bericht zugrunde liegen, und/oder Blätter mit vor dieser Behörde vorgenommenen Berichtigungen (siehe Regel 70.16 und Abschnitt 607 der Verwaltungsrichtlinien zum PCT).

Diese Anlagen umfassen insgesamt Blätter.
3. Dieser Bericht enthält Angaben zu folgenden Punkten:
  - I  Grundlage des Berichts
  - II  Priorität
  - III  Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erforderliche Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit
  - IV  Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung
  - V  Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erforderlichen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung
  - VI  Bestimmte angeführte Unterlagen
  - VII  Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung
  - VIII  Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

Datum der Einreichung des Antrags  21/04/2001	Datum der Fertigstellung dieses Berichts  23.01.2002
Name und Postanschrift der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde:  Europäisches Patentamt D-80298 München Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Bevollmächtigter Bediensteter  Young, A  Tel. Nr. +49 89 2399 7811



# INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/CH00/00409

## I. Grundlage des Berichts

1. Hinsichtlich der **Bestandteile** der internationalen Anmeldung (*Ersatzblätter, die dem Anmeldeamt auf eine Aufforderung nach Artikel 14 hin vorgelegt wurden, gelten im Rahmen dieses Berichts als "ursprünglich eingereicht" und sind ihm nicht beigefügt, weil sie keine Änderungen enthalten (Regeln 70.16 und 70.17)*): **Beschreibung, Seiten:**

1-6 ursprüngliche Fassung

### Patentansprüche, Nr.:

1-5 ursprüngliche Fassung

2. Hinsichtlich der **Sprache**: Alle vorstehend genannten Bestandteile standen der Behörde in der Sprache, in der die internationale Anmeldung eingereicht worden ist, zur Verfügung oder wurden in dieser eingereicht, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.

Die Bestandteile standen der Behörde in der Sprache: zur Verfügung bzw. wurden in dieser Sprache eingereicht; dabei handelt es sich um

- die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen Recherche eingereicht worden ist (nach Regel 23.1(b)).
- die Veröffentlichungssprache der internationalen Anmeldung (nach Regel 48.3(b)).
- die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen vorläufigen Prüfung eingereicht worden ist (nach Regel 55.2 und/oder 55.3).

3. Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten **Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz** ist die internationale vorläufige Prüfung auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das:

- in der internationalen Anmeldung in schriftlicher Form enthalten ist.
- zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.
- bei der Behörde nachträglich in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.
- Die Erklärung, daß die in computerlesbarer Form erfassten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

4. Aufgrund der Änderungen sind folgende Unterlagen fortgefallen:

- Beschreibung, Seiten:
- Ansprüche, Nr.:
- Zeichnungen, Blatt:

# INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/CH00/00409

5.  Dieser Bericht ist ohne Berücksichtigung (von einigen) der Änderungen erstellt worden, da diese aus den angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde über den Offenbarungsgehalt in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgehen (Regel 70.2(c)).

*(Auf Ersatzblätter, die solche Änderungen enthalten, ist unter Punkt 1 hinzuweisen; sie sind diesem Bericht beizufügen).*

6. Etwaige zusätzliche Bemerkungen:

## III. Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit

1. Folgende Teile der Anmeldung wurden nicht daraufhin geprüft, ob die beanspruchte Erfindung als neu, auf erfinderischer Tätigkeit beruhend (nicht offensichtlich) und gewerblich anwendbar anzusehen ist:

die gesamte internationale Anmeldung.  
 Ansprüche Nr. 5.

Begründung:

Die gesamte internationale Anmeldung, bzw. die obengenannten Ansprüche Nr. in Bezug auf Industrielle Anwendbarkeit beziehen sich auf den nachstehenden Gegenstand, für den keine internationale vorläufige Prüfung durchgeführt werden braucht (*genaue Angaben*):  
**siehe Beiblatt**

Die Beschreibung, die Ansprüche oder die Zeichnungen (*machen Sie hierzu nachstehend genaue Angaben*) oder die obengenannten Ansprüche Nr. sind so unklar, daß kein sinnvolles Gutachten erstellt werden konnte (*genaue Angaben*):

Die Ansprüche bzw. die obengenannten Ansprüche Nr. sind so unzureichend durch die Beschreibung gestützt, daß kein sinnvolles Gutachten erstellt werden konnte.

Für die obengenannten Ansprüche Nr. wurde kein internationaler Recherchenbericht erstellt.

2. Eine sinnvolle internationale vorläufige Prüfung kann nicht durchgeführt werden, weil das Protokoll der Nukleotid- und/oder Aminosäuresequenzen nicht dem in Anlage C der Verwaltungsvorschriften vorgeschriebenen Standard entspricht:

Die schriftliche Form wurde nicht eingereicht bzw. entspricht nicht dem Standard.

Die computerlesbare Form wurde nicht eingereicht bzw. entspricht nicht dem Standard.

## V. Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

1. Feststellung

**INTERNATIONALER VORLÄUFIGER  
PRÜFUNGSBERICHT**

Internationales Aktenzeichen PCT/CH00/00409

Neuheit (N)	Ja: Ansprüche	4-5
	Nein: Ansprüche	1-3
Erfinderische Tätigkeit (ET)	Ja: Ansprüche	4-5
	Nein: Ansprüche	1-3
Gewerbliche Anwendbarkeit (GA)	Ja: Ansprüche	1-4
	Nein: Ansprüche	

**2. Unterlagen und Erklärungen  
siehe Beiblatt**

**In Bezug auf Punkt III:**

Der Anspruch 5 bezieht sich auf einen Gegenstand, der nach Auffassung dieser Behörde unter die Regel 67.1 (iv) PCT fällt. Daher wird über die gewerbliche Anwendbarkeit des Gegenstands dieses Anspruches kein Gutachten erstellt (Artikel 34(4) a) (i) PCT).

**In Bezug auf Punkt V:**

Die folgenden im Recherchenbericht genannten Dokumente werden als relevanter Stand der Technik erachtet. Die Numerierung hat Bestand für das weitere Verfahren.

D1: M. S. RENDELL ET AL : 'Sildenafil for treatment of erectile dysfunction in men with diabetes' JAMA, THE JOURNAL OF THE AMERICAN MEDICAL ASSOCIATION, Bd. 281, Nr. 5, Februar 1999 (1999-02), Seiten 421-426, XP000986570

D2: H. G. NURNBERG ET AL : 'Sildenafil for iatrogenic serotonergic antidepressant medication-induced sexual dysfunction in 4 patients' JOURNAL OF CLINICAL PSYCHIATRY., Bd. 60, Nr. 1, Januar 1999 (1999- 01), Seiten 33-35, XP000987161 XX, XX ISSN: 0160-6689

D3: M. BREWER ET AL : 'Sildenafil citrate therapy in men with Parkinson's disease' MOVEMENT DISORDERS, Bd. 13, Nr. 5, September 1998 (1998- 09), Seite 860 XP000991091

D4: T. A. ZESIEWICZ ET AL : 'Sildenafil citrate (Viagra) for the treatment of erectile dysfunction in men with Parkinson's disease' NEUROLOGY, Bd. 52, Nr. 6, 17. April 1999 (1999-04-17), Seiten a215-a216, XP000989552

D5: WO 93 07149 A (PFIZER LTD ;PFIZER (US)) 15. April 1993 (1993-04-15) in der Anmeldung erwähnt

Dokument D1(siehe Seite 241, Results and Conclusion) offenbart die Verwendung von Sildenafil für die Behandlung von erektiler Dysfunktion bei Männern mit Diabetes. Es ist beschrieben, dass erektilie Dysfunktion bei Männern mit Diabetes oft mit diabetischer Neuropathie verbunden ist (siehe Seite 241, linke Spalte letzter Absatz).

Dokument D2 (siehe Seite 35, linke Spalte letzter Absatz) offenbart, dass Sildenafil sehr effektiv sein könnte für die akute Therapie der von Antidepressiva verursachten sexuellen Dysfunktion bei Frauen und Männern.

Dokument D3 und D4 zeigen, dass Sildenafil wirksam ist für die Behandlung von Impotenz bei Parkinson.

Dokument D5 (siehe Ansprüche) offenbart pyrazolopyrimidine für die Behandlung von cardiovaskulären Erkrankungen.

Die Dokument D1-D4 werden als neuheitsschädlich für den Gegenstand der Ansprüche 1-3 erachtet im Sinne von Artikel 33 (2) PCT, da sie eine therapeutische Verwendung von Sildenafil offenbaren.

Dokument D5 nimmt zusätzlich die Neuheit von Anspruch 1 vorweg, da es pyrazolopyrimidine für eine therapeutische Verwendung offenbart.

Für die Beurteilung der Neuheit der Ansprüche 1-3 wird die vorgesehene Verwendung zur Behandlung von Neuropathien als ein nicht unterscheidendes Merkmal angesehen. Folglich offenbart der Gegenstand der Ansprüche 1-3 nichts anderes als die Zubereitung per se.

Im Gegensatz dazu wird der Gegenstand der Ansprüche 4 und 5 als neu gegenüber D1-D5 erachtet im Sinne von Artikel 33 (2) PCT, da keines der Dokumente eine Verwendung von Verbindungen der Formel (I) zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Neuropathien offenbart.

Die Verwendung von Verbindungen der Formel (I) zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Neuropathien ist im Stand der Technik auch nicht nahegelegt.

Für die Beurteilung der Frage, ob die Gegenstände der vorliegenden Ansprüche 4 und 5 gewerblich anwendbar sind, gibt es in den PCT-Vertragsstaaten keine einheitlichen Kriterien. Die Patentierbarkeit kann auch von der Formulierung der Ansprüche abhängen. Das EPA beispielsweise erkennt den Gegenstand von Ansprüchen, die auf die medizinische Anwendung einer Verbindung gerichtet sind, nicht als gewerblich anwendbar an; es können jedoch Ansprüche zugelassen werden, die auf eine bekannte Verbindung zur erstmaligen medizinischen Anwendung und die Verwendung einer solchen Verbindung zur Herstellung eines Arzneimittels für eine neue medizinische Anwendung gerichtet sind.

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
19. April 2001 (19.04.2001)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
**WO 01/26659 A1**

(51) Internationale Patentklassifikation<sup>7</sup>: A61K 31/505, A61P 25/00 (74) Anwalt: RITSCHER & SEIFERT; Forchstrasse 452, Postfach, CH-8029 Zürich (CH).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/CH00/00409 (81) Bestimmungsstaaten (national): AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW.

(22) Internationales Anmeldedatum: 27. Juli 2000 (27.07.2000)

(25) Einreichungssprache: Deutsch (84) Bestimmungsstaaten (regional): europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).

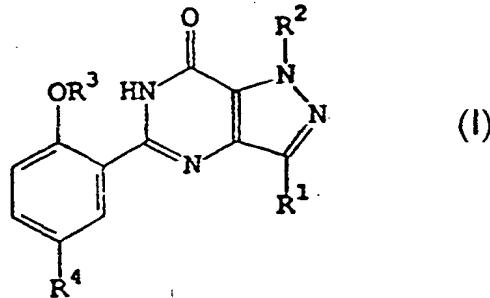
(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität: 1862/99 12. Oktober 1999 (12.10.1999) CH (71) Anmelder und  
(72) Erfinder: LAREIDA, Jürg [CH/CH]; Vordere Vorstadt 16, CH-5000 Aarau (CH). Veröffentlicht:  
— Mit internationalem Recherchenbericht.

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: MEDICAMENT FOR TREATMENT OF NEUROPATHIES

(54) Bezeichnung: ARZNEIMITTEL ZUR BEHANDLUNG VON NEUROPATHIEN



(57) Abstract: Compounds of formula (I) in which R<sup>1</sup> = C<sub>1-6</sub> alkyl, optionally halosubstituted; R<sup>2</sup> = H, C<sub>1-4</sub> alkyl, optionally halosubstituted or replaced by halogen; R<sup>3</sup> = C<sub>2-4</sub> alkyl, optionally halosubstituted; R<sup>4</sup> = SO<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, CO<sub>2</sub>R<sup>7</sup> or halogen, C<sub>2-4</sub> alkenyl, optionally substituted with NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, SONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, CONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, CO<sub>2</sub>R<sup>7</sup> or halogen, C<sub>2-4</sub> alkanoyl, optionally substituted with NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, SONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, CONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, CO<sub>2</sub>R<sup>7</sup> or halogen; R<sup>5</sup> and R<sup>6</sup> = independently H or C<sup>1-4</sup> alkyl, or, together with the N atom to which they are attached, a pyrrolidino, piperidino, morpholino, 4-(NR<sup>8</sup>)-1-piperazinyl or 1-imidazolyl ring optionally substituted with one or two C<sub>1-4</sub> alkyl groups; R<sup>7</sup> = H, C<sup>1-4</sup> alkyl, optionally fluorosubstituted, and R<sup>8</sup> = H, C<sup>1-3</sup> alkyl or hydroxyalkyl with 1 - 4 C atoms, or the pharmaceutically acceptable salts thereof are useful for the chemotherapeutic treatment of neuropathies.

A1

(57) Zusammenfassung: Verbindungen der Formel (I), in der R<sup>1</sup> = C<sub>1-6</sub>-Alkyl, gegebenenfalls mit Halogen substituiert, R<sup>2</sup> = Wasserstoff, C<sub>1-4</sub>-Alkyl, gegebenenfalls mit Halogen substituiert oder durch Halogen ersetzt, R<sup>3</sup> = C<sub>2-4</sub>-Alkyl, gegebenenfalls mit Halogen substituiert, R<sup>4</sup> = SO<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, CO<sub>2</sub>R<sup>7</sup> oder Halogen, C<sub>2-4</sub>-Alkenyl, gegebenenfalls substituiert mit NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, SONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, CONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, CO<sub>2</sub>R<sup>7</sup> oder Halogen, C<sub>2-4</sub>-Alkanoyl, gegebenenfalls substituiert mit NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, SONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, CONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, CO<sub>2</sub>R<sup>7</sup> oder Halogen, C<sub>2-4</sub>-Alkanoyl, gegebenenfalls substituiert mit NR<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, SONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, CONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, CO<sub>2</sub>R<sup>7</sup> oder Halogen, R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup> unabhängig voneinander Wasserstoff oder C<sub>1-4</sub>-Alkyl bedeuten oder zusammen mit dem Stickstoffatom, an dem sie hängen, einen Pyrrolidino-, Piperidino-, Morpholino-, 4-(NR<sup>8</sup>)-1-Piperazinyl- oder 1-Imidazolylring bedeuten, der gegebenenfalls mit ein oder zwei C<sub>1-4</sub>-Alkylgruppen substituiert ist, R<sup>7</sup> = Wasserstoff, C<sub>1-4</sub>-Alkyl, gegebenenfalls mit Fluor substituiert, und R<sup>8</sup> = Wasserstoff, C<sub>1-3</sub>-Alkyl oder Hydroxyalkyl mit 1 - 4 C-Atomen bedeutet, sowie die pharmazeutisch akzeptablen Salze solcher Verbindung eignen sich zur chemotherapeutischen Behandlung von Neuropathien.

WO 01/26659



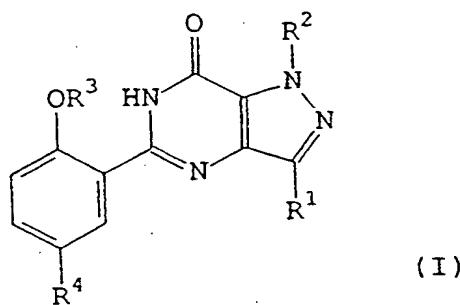
- Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen eintreffen.

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes, und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

## Arzneimittel zur Behandlung von Neuropathien

Die vorliegende Erfindung betrifft Arzneimittel zur Behandlung von Neuropathien, wie z.B. peripheren diabetischen Polyneuropathien und Gastroparesen sowie allgemein degenerativen, toxischen, metabolischen, ischämischen und anderen autonomen Formen von Neuropathien im engeren, nämlich neurologischen Sinne.

Es wurde überraschenderweise gefunden, dass sich die z.B. aus WO 93/07149 als solche und zur Verwendung als Arzneimittel für kardiovaskulare Leiden bekannten Verbindungen der Formel (I)



15

in der

 $R^1 = C_{1-6}\text{-Alkyl}$ , gegebenenfalls durch Halogen substituiert, $R^2 = \text{Wasserstoff oder } C_{1-4}\text{-Alkyl}$ , gegebenenfalls durch Halogen substituiert20  $R^3 = C_{2-4}\text{-Alkyl}$ , gegebenenfalls durch Halogen substituiert, $R^4 = SO_2NR^5R^6$ , $C_{1-4}\text{-Alkyl}$ , gegebenenfalls substituiert mit  $NR^5R^6$ , $CN$ ,  $CONR^5R^6$ ,  $CO_2R^7$  oder Halogen,25  $C_{2-4}\text{-Alkenyl}$ , gegebenenfalls substituiert mit $NR^5R^6$ ,  $SONR^5R^6$ ,  $CONR^5R^6$ ,  $CO_2R^7$  oder Halogen, $C_{2-4}\text{-Alkanoyl}$ , gegebenenfalls substituiert mit $NR^5R^6$ ,  $SONR^5R^6$ ,  $CONR^5R^6$ ,  $CO_2R^7$  oder Halogen,R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup> unabhängig voneinander Wasserstoff oder  $C_{1-4}\text{-Alkyl}$  bedeuten oder zusammen mit dem Stickstoffatom, an dem

sie hängen, einen Pyrrolidino-, Piperidino-, Morpholino-, 4-(NR<sup>8</sup>)-1-Piperazinyl- oder 1-Imidazolylring bedeuten, der gegebenenfalls mit ein oder zwei C<sub>1-4</sub>-Alkylgruppen substituiert ist,

5 R<sup>7</sup> = Wasserstoff oder C<sub>1-4</sub>-Alkyl und

R<sup>8</sup> = Wasserstoff, C<sub>1-3</sub>-Alkyl oder Hydroxyalkyl mit 1 - 4 C-Atomen bedeutet, sowie die pharmazeutisch akzeptablen Salze solcher Verbindungen (I) zur chemotherapeutischen Behandlung von Neuropathien der oben genannten Art eignen.

10

Halogen in den obigen Definitionen bedeutet Fluor, Chlor oder Brom, wobei Fluor bevorzugt wird.

Verbindungen entsprechend oder analog dieser Formel einschliesslich ihrer Salze und Verfahren zur Herstellung solcher Verbindungen und Salze sind z.B. aus EP 0 463 756 bekannt, wo sie zur prophylaktischen oder therapeutischen Behandlung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen vorgeschlagen wurden. Die kardiovaskulare Aktivität von Verbindungen der Formel (I) beruht darauf, dass diese Verbindungen wirksame und selektive Inhibitoren für die cyclische 3',5'-Monophosphat-phosphodiesterase (cGMP PDE) sind.

Es ist nicht bekannt bzw. auf Grund des Bekannten nicht wahrscheinlich, dass diese Inhibitorwirkung bei Neuropathien der genannten Art eine signifikante Rolle spielt. Die Wirksamkeit von Verbindungen der Formel (I) zur Behandlung von Neuropathien ist tatsächlich auch nicht auf Grund theoretischer Überlegungen sondern auf empirischem Wege festgestellt worden und war weder zu erwarten noch vorauszusehen.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist daher in einer ersten Ausführungsform ein Arzneimittel zur Behandlung von Neuropathien, das dadurch gekennzeichnet ist, dass es min-

destens teilweise aus mindestens einer Verbindung der Formel (I) oder mindestens einem pharmazeutisch akzeptablen Salz einer solchen Verbindung besteht und die üblichen Hilfsstoffe, Adjuvantien und Träger sowie gegebenenfalls 5 weitere pharmazeutisch aktive Substanzen enthalten kann.

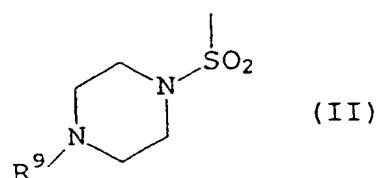
Gemäss einer weiteren Ausführungsform betrifft die Erfindung die Verwendung von Verbindungen der Formel (I) oder/und von deren pharmazeutisch akzeptablen Salzen zur 10 Herstellung eines Arzneimittels für die therapeutische Behandlung von Neuropathien der oben genannten Art.

Gemäss einer dritten Ausführungsform wird die Erfindung auch als Verfahren zur therapeutischen Behandlung von Neuropathien beansprucht, soweit dies im Rahmen der nationalen 15 Patentgesetze zulässig ist.

Beispiele für pharmazeutisch akzeptable Salze von Verbindungen und weitere Syntheseverfahren sind ebenfalls aus der 20 oben genannten EP 0 463 756 und ferner aus WO 93/07149 sowie aus WO 93/06104 und WO 94/05661 bekannt.

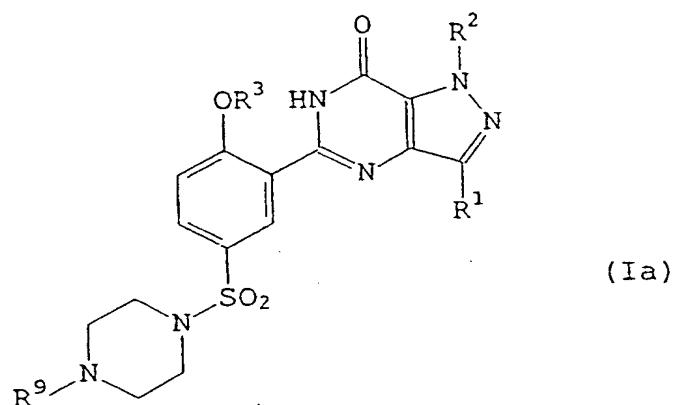
Zur Herstellung der erfindungsgemässen Arzneimittel können die Wirkstoffe der Formel I in bekannter Art mit den üblichen 25 Adjuvantien und Trägestoffen als feste oder flüssige Mittel konfektioniert werden.

In einer bevorzugten Gruppe von Verbindungen (I) bedeutet R<sup>4</sup> eine Gruppe der Formel (II)



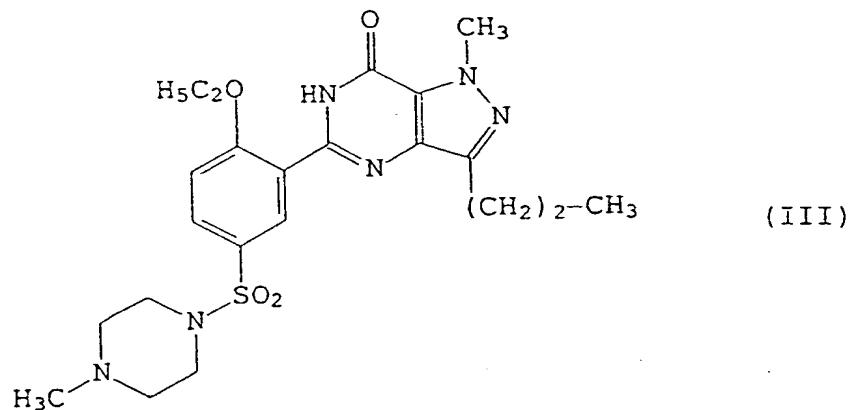
insbesondere dann, wenn  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  und  $R^9$  jeweils Alkylgruppen mit 1 - 4 C-Atomen, insbesondere Methyl oder Ethyl bedeuten, die gegebenenfalls durch Halogen, insbesondere 5 Fluor, substituiert oder ersetzt sein können.

Solche Verbindungen entsprechen der Formel Ia



in der die Gruppen  $R^1$  bis  $R^3$  und  $R^9$  die oben angegebene Bedeutung haben.

Eine bevorzugte spezielle Verbindung für erfindungsgemäße Arzneimittel entspricht der Formel III



15 und ist die unter der Freizeichnung Sildenafil zur Behandlung von Erektionsstörungen bekannte Verbindung.

Verbindungen der Formel (III) und ihre pharmazeutisch akzeptablen Salze können ebenfalls in an sich bekannter Weise, z.B. nach dem in der EP 0 463 756 beschriebenen Verfahren, hergestellt werden.

5

Es ist zu erwarten, dass die zur Behandlung von Neuropathien wirksamen Dosierungen allgemein in einem ähnlichen oder tieferen Bereich liegen, wie bei bzw. als den bekannten medizinischen Indikationen der Verbindungen (1) bzw. (3), d.h. typisch im Bereich von 1 - 100 mg/Tag, insbesondere 5 - 50 mg/Tag liegen und typisch bei 25 - 50 mg/Woche

10

Die Erfindung wird anhand von nicht einschränkenden Beispielen weiter erläutert.

15

#### Beispiel 1

Ein männlicher Patient (Alter 66 Jahre) litt seit 9 Jahren an Diabetes mellitus Typ 2. Bei stabil guten Blutzuckerwerten (HbA1c zwischen 6 und 7%) zeigten sich Symptome einer diabetischen Polyneuropathie, nämlich Vibrationssinn 2/8, fehlende Filamentempfindung und abgeschwächte Warm/Kalt-Differenzierung. Wegen einer gleichzeitig bestehenden erektilen Dysfunktion wurde er mit Sildenafil in der kommerziell erhältlichen Zubereitung (Tabletten) mit 50mg/Woche bei einmaliger Verabreichung behandelt.

20 Zwölf Monate nach Therapiebeginn zeigte sich eine weitgehend normale neurologische Situation mit Vibrationssinn 5/8, intakter Filamentempfindung und Warm/Kalt-Differenzierung. Subjektiv bemerkte der Patient ein Verschwinden der Temperaturmissempfindung.

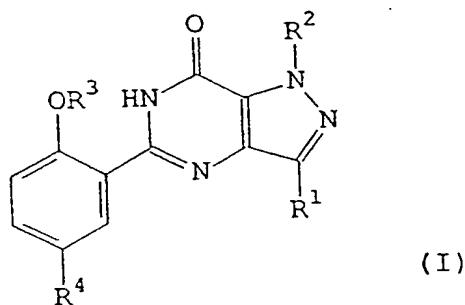
Beispiel 2

Eine 61jährige Patientin litt seit etwa 35 Jahren an Diabetes mellitus Typ 1. An Komplikationen stellten sich eine  
5 Retinopathie und eine schmerzhafte Neuropathie ein. Die Blutzuckerstoffwechsellage befand sich unter intensivierter Insulintherapie im nicht-optimalen Bereich (HbA1c um 8%). Die Patientin Patientin litt dabei an einer schmerhaften Neuropathie und wurde erfolglos mit verschiedenen üblichen  
10 Medikamenten behandelt.

Nach Medikation mit Sildenafil (50 mg/Woche bei jeweils einmaliger Verbreichung der ganzen Wochendosis kam es in den folgenden drei Monate zu einer anhaltenden Verbesserung der Schmerzsymptomatik. Die objektivierbaren Befunde bes-  
15 serten sich ebenfalls.

## Patentansprüche

5 1. Arzneimittel zur Behandlung von Neuropathien, dadurch gekennzeichnet, dass es mindestens teilweise aus einer Verbindung der Formel (I)



in der

10  $R^1 = C_{1-6}$ -Alkyl, gegebenenfalls mit Halogen substituiert,

$R^2 =$  Wasserstoff,  $C_{1-4}$ -Alkyl, gegebenenfalls mit Halogen substituiert oder durch Halogen ersetzt,

$R^3 = C_{2-4}$ -Alkyl, gegebenenfalls mit Halogen substituiert,

$R^4 = SO_2NR^5R^6$ ,

15  $C_{1-4}$ -Alkyl, gegebenenfalls substituiert mit  $NR^5R^6$ ,  
 $CN$ ,  $CONR^5R^6$ ,  $CO_2R^7$  oder Halogen,

$C_{2-4}$ -Alkenyl, gegebenenfalls substituiert mit  
 $NR^5R^6$ ,  $SONR^5R^6$ ,  $CONR^5R^6$ ,  $CO_2R^7$  oder Halogen,

$C_{2-4}$ -Alkanoyl, gegebenenfalls substituiert mit  
 $NR^5R^6$ ,  $SONR^5R^6$ ,  $CONR^5R^6$ ,  $CO_2R^7$  oder Halogen,

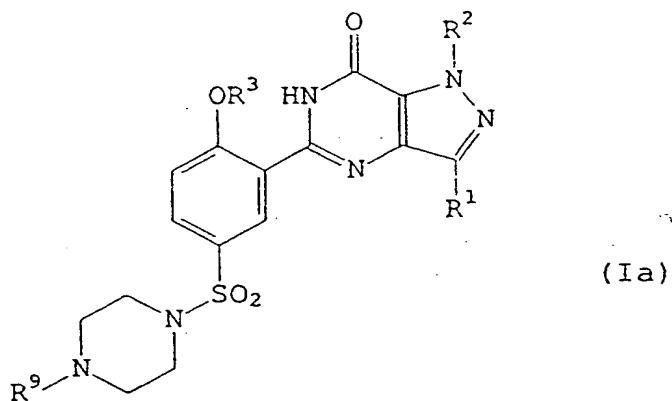
20  $R^5$  und  $R^6$  unabhängig voneinander Wasserstoff oder  $C_{1-4}$ -Alkyl bedeuten oder zusammen mit dem Stickstoffatom, an dem sie hängen, einen Pyrrolidino-, Piperidino-, Morpholino-, 4-( $NR^8$ )-1-Piperazinyl- oder 1-Imidazolylring bedeuten, der gegebenenfalls mit ein oder zwei  $C_{1-4}$ -Alkylgruppen substituiert ist,

$R^7 =$  Wasserstoff,  $C_{1-4}$ -Alkyl, gegebenenfalls mit Fluor substituiert, und

$R^8$  = Wasserstoff, C<sub>1-3</sub>-Alkyl oder Hydroxyalkyl mit 1 - 4 C-Atomen bedeutet, oder einem pharmazeutisch akzeptablen Salz einer solchen Verbindung besteht.

5

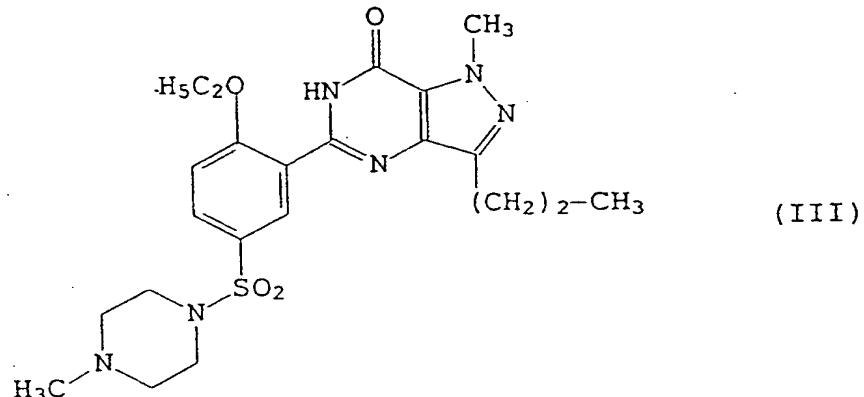
2. Arzneimittel nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass es mindestens teilweise aus einer Verbindung der Form Formel Ia



10 in der die Gruppen R<sup>1</sup> bis R<sup>3</sup> die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben und R<sup>9</sup> eine Alkylgruppe mit 1 - 4 C-Atomen ist, die gegebenenfalls durch Halogen substituiert oder ersetzt ist, oder einem pharmazeutisch akzeptablen Salz einer solchen Verbindung besteht.

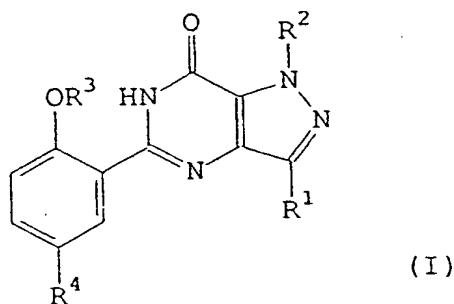
15

3. Arzneimittel nach Anspruch I, dadurch gekennzeichnet, dass es mindestens teilweise aus einer Verbindung der Formel (III)



5 oder einem pharmazeutisch akzeptablen Salz einer solchen Verbindung besteht.

#### 4. Verwendung von Verbindungen der Formel (1)



10

in der

$\tilde{\text{R}}^1$  =  $\text{C}_{1-6}$ -Alkyl, gegebenenfalls mit Halogen substituiert,

$R^2$  = Wasserstoff,  $C_{1-4}$ -Alkyl, gegebenenfalls mit Halogen

15. substituiert oder durch Halogen ersetzt,

$R^3 = C_{2-5}$ -Alkyl, gegebenenfalls mit Halogen substituiert,

$$R^4 = SO_2NR^5R^6$$

C<sub>1-12</sub>-Alkyl, gegebenenfalls substituiert mit NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>,

CN, CONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, CO<sub>2</sub>R<sup>7</sup> oder Halogen,

$C_{2-4}$ -Alkenyl, gegebenenfalls substituiert mit

$NR^5R^6$ ,  $SONR^5R^6$ ,  $CONR^5R^6$ ,  $CO_2R^7$  oder Halogen,

$C_{2-4}$ -Alkanoyl, gegebenenfalls substituiert mit

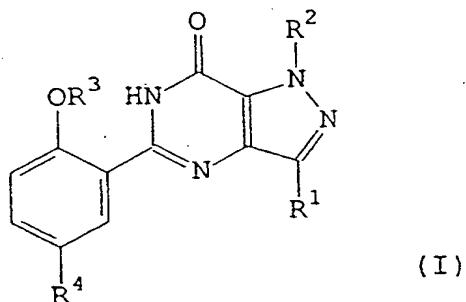
$NR^5R^6$ ,  $SONR^5R^6$ ,  $CONR^5R^6$ ,  $CO_2R^7$  oder Halogen,

5  $R^5$  und  $R^6$  unabhängig voneinander Wasserstoff oder  $C_{1-4}$ -Alkyl bedeuten oder zusammen mit dem Stickstoffatom, an dem sie hängen, einen Pyrrolidino-, Piperidino-, Morpholino-, 4-( $NR^8$ )-1-Piperazinyl- oder 1-Imidazolylring bedeuten, der gegebenenfalls mit ein oder zwei  $C_{1-4}$ -Alkylgruppen substituiert ist,

10  $R^7$  = Wasserstoff,  $C_{1-4}$ -Alkyl, gegebenenfalls mit Fluor substituiert, und

15  $R^8$  = Wasserstoff,  $C_{1-3}$ -Alkyl oder Hydroxyalkyl mit 1 - 4 C-Atomen bedeutet, oder eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes einer solchen Verbindung zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Neuropathien.

5. Verfahren zur chemotherapeutischen Behandlung von Neuropathien, gekennzeichnet durch die Verwendung eines Arzneimittels, das mindestens teilweise aus einer Verbindung der Formel (I)



in der

25  $R^1$  =  $C_{1-6}$ -Alkyl, gegebenenfalls mit Halogen substituiert,

$R^2$  = Wasserstoff,  $C_{1-4}$ -Alkyl, gegebenenfalls mit Halogen substituiert oder durch Halogen ersetzt,

R<sup>3</sup> = C<sub>2-4</sub>-Alkyl, gegebenenfalls mit Halogen substituiert,

R<sup>4</sup> = SO<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>,

C<sub>1-4</sub>-Alkyl, gegebenenfalls substituiert mit NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>,

CN, CONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, CO<sub>2</sub>R<sup>7</sup> oder Halogen,

5 C<sub>2-4</sub>-Alkenyl, gegebenenfalls substituiert mit

NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, SONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, CONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, CO<sub>2</sub>R<sup>7</sup> oder Halogen,

C<sub>2-4</sub>-Alkanoyl, gegebenenfalls substituiert mit

NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, SONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, CONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, CO<sub>2</sub>R<sup>7</sup> oder Halogen,

10 R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup> unabhängig voneinander Wasserstoff oder C<sub>1-4</sub>- Alkyl bedeuten oder zusammen mit dem Stickstoffatom, an dem sie hängen, einen Pyrrolidino-, Piperidino-, Morpholino-, 4-(NR<sup>8</sup>)-1-Piperazinyl- oder 1-Imidazolylring bedeuten, der gegebenenfalls mit ein oder zwei C<sub>1-4</sub>- Alkylgruppen substituiert ist,

15 R<sup>7</sup> = Wasserstoff, C<sub>1-4</sub>-Alkyl, gegebenenfalls mit Fluor substituiert, und

R<sup>8</sup> = Wasserstoff, C<sub>1-3</sub>-Alkyl oder Hydroxyalkyl mit 1 - 4 C-Atomen bedeutet, oder einem pharmazeutisch akzeptablen Salz einer solchen Verbindung besteht.

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Intern. num. nales Aktenzeichen

PCT/CH 00/00409

## C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	H. G. NURNBERG ET AL : "Sildenafil for iatrogenic serotonergic antidepressant medication-induced sexual dysfunction in 4 patients" JOURNAL OF CLINICAL PSYCHIATRY., Bd. 60, Nr. 1, Januar 1999 (1999-01), Seiten 33-35, XP000987161 XX, XX ISSN: 0160-6689 Seite 33 ---	1
A	M. BREWER ET AL : "Sildenafil citrate therapy in men with Parkinson's disease" MOVEMENT DISORDERS, Bd. 13, Nr. 5, September 1998 (1998-09), Seite 860 XP000991091 das ganze Dokument	1
A	T. A. ZESIEWICZ ET AL : "Sildenafil citrate (Viagra) for the treatment of erectile dysfunction in men with Parkinson's disease" NEUROLOGY, Bd. 52, Nr. 6, 17. April 1999 (1999-04-17), Seiten a215-a216, XP000989552 das ganze Dokument	1
A	WO 93 07149 A (PFIZER LTD ;PFIZER (US)) 15. April 1993 (1993-04-15) in der Anmeldung erwähnt Ansprüche 1,4,6,7 ---	1
A	US 4 666 908 A (HAMILTON HARRIET W) 19. Mai 1987 (1987-05-19) Ansprüche 1,27,28 ---	1
P,X	US 6 075 028 A (GRAHAM RICHARD) 13. Juni 2000 (2000-06-13) Beispiel 1 ---	1-5
P,X	D. M. SCOPE ET AL : "Preliminary report: Use of sildenafil to treat dyskinesias in patients with Parkinson's disease" NEUROLOGY, Bd. 54, Nr. 7, April 2000 (2000-04), Seiten a90-a91, XP002162785 das ganze Dokument	1-5

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Intern. Application No  
PCT/CH 00/00409

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**  
IPC 7 A61K31/505 A61P25/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

**B. FIELDS SEARCHED**

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
IPC 7 A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, BIOSIS, WPI Data

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	M. S. RENDELL ET AL : "Sildenafil for treatment of erectile dysfunction in men with diabetes" JAMA, THE JOURNAL OF THE AMERICAN MEDICAL ASSOCIATION, vol. 281, no. 5, February 1999 (1999-02), pages 421-426, XP000986570 page 421 -/-	1

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

\* Special categories of cited documents :

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- \*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- \*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- \*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- \*&\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

13 March 2001

Date of mailing of the international search report

26/03/2001

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax. (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Voyiazoglou, D

## PATENT COOPERATION TREATY

PCT

NOTIFICATION OF ELECTION  
(PCT Rule 61.2)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

Commissioner  
US Department of Commerce  
United States Patent and Trademark  
Office, PCT  
2011 South Clark Place Room  
CP2/5C24  
Arlington, VA 22202  
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

in its capacity as elected Office

Date of mailing (day/month/year) 22 June 2001 (22.06.01)	Applicant's or agent's file reference 6788PCT
International application No. PCT/CH00/00409	Priority date (day/month/year) 12 October 1999 (12.10.99)
International filing date (day/month/year) 27 July 2000 (27.07.00)	
Applicant LAREIDA, Jürg	

1. The designated Office is hereby notified of its election made:

in the demand filed with the International Preliminary Examining Authority on:

21 April 2001 (21.04.01)

in a notice effecting later election filed with the International Bureau on:

\_\_\_\_\_

2. The election  was

was not

made before the expiration of 19 months from the priority date or, where Rule 32 applies, within the time limit under Rule 32.2(b).

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Charlotte ENGER
Facsimile No.: (41-22) 740.14.35	Telephone No.: (41-22) 338.83.38

## PATENT COOPERATION TREATY

PCT

NOTIFICATION OF ELECTION  
(PCT Rule 61.2)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

Commissioner  
US Department of Commerce  
United States Patent and Trademark  
Office, PCT  
2011 South Clark Place Room  
CP2/5C24  
Arlington, VA 22202  
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

in its capacity as elected Office

Date of mailing (day/month/year) 22 June 2001 (22.06.01)	To: Commissioner US Department of Commerce United States Patent and Trademark Office, PCT 2011 South Clark Place Room CP2/5C24 Arlington, VA 22202 ETATS-UNIS D'AMERIQUE in its capacity as elected Office
International application No. PCT/CH00/00409	Applicant's or agent's file reference 6788PCT
International filing date (day/month/year) 27 July 2000 (27.07.00)	Priority date (day/month/year) 12 October 1999 (12.10.99)
Applicant LAREIDA, Jürg	

1. The designated Office is hereby notified of its election made:

in the demand filed with the International Preliminary Examining Authority on:

21 April 2001 (21.04.01)

in a notice effecting later election filed with the International Bureau on:

\_\_\_\_\_

2. The election  was

was not

made before the expiration of 19 months from the priority date or, where Rule 32 applies, within the time limit under Rule 32.2(b).

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No.: (41-22) 740.14.35	Authorized officer Charlotte ENGER Telephone No.: (41-22) 338.83.38
---	---